

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 141 049**

⑫ Número de solicitud: **009800519**

⑤① Int. Cl.⁶: **A61K 9/12**

A61K 9/72

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **11.03.1998**

④③ Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.2000**

④③ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.03.2000

⑦① Solicitante/s: **Laboratorio Aldo-Unión, S.A.**
Baronesa de Maldá, 73
08950 Esplugas de Llobregat, Barcelona, ES

⑦② Inventor/es: **Calzada Pratmarsó, Alejandra y**
Villazón Maneses, María Jesús

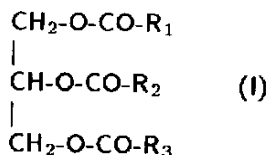
⑦④ Agente: **Ochoa Blanco-Recio, Juan Carlos**

⑤④ Título: **Formulaciones farmacéuticas en aerosol que contienen triglicéridos de cadena media como surfactantes.**

⑤⑦ Resumen:

Formulaciones farmacéuticas en aerosol que contienen triglicéridos de cadena media como surfactantes. La formulación comprende un medicamento, un propelente hidrofluorocarbonado, un surfactante constituido por un triglicérico de cadena media de fórmula (I), en la que R₁, R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo funcional alquilo de 5 a 11 átomos de carbono, y un cosolvente de mayor polaridad que el propelente.

En una realización concreta el surfactante es un éster mixto de los ácidos caprílico y capríco. Esta formulación es adecuada para la administración de medicamentos por vía inhalatoria.



ES 2 141 049 A1

DESCRIPCION

Formulaciones farmacéuticas en aerosol que contienen triglicéridos de cadena media como surfactantes.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a composiciones en aerosol presurizadas, en particular, a composiciones de medicamentos en aerosol adecuadas para su administración por vía inhalatoria que comprenden un triglicérido de cadena media como surfactante.

Antecedentes de la invención

Los aerosoles son unas dispersiones de líquidos o sólidos en gases adecuadas para la administración de medicamentos, insecticidas, etc.

Las preparaciones farmacéuticas presurizadas son unas preparaciones que se presentan en envases especiales bajo la presión de un gas. Contienen uno o varios principios activos que se liberan del envase con ayuda de una válvula apropiada, en forma de aerosol. La presión necesaria para asegurar la proyección del preparado se genera mediante propelentes apropiados. Pueden utilizarse excipientes apropiados, por ejemplo, disolventes, solubilizantes, emulgentes, agentes de suspensión y lubricantes destinados a evitar el bloqueo de la válvula.

Los aerosoles presurizados a base de propelentes clorofluorocarbonados (CFCs), por ser estos propelentes causantes de deterioro de la capa de ozono estratosférica, se han de reformular mediante el empleo de nuevos propelentes respetuosos con el medio ambiente.

Entre los propelentes que pueden sustituir a los CFCs se encuentran los compuestos hidrofluorocarbonados, de los cuales los más usuales son el 1,1,1,2-tetrafluoroetano y el 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.

Muchas de las nuevas formulaciones en aerosol utilizan dichos propelentes hidrofluorocarbonados. Sin embargo, se presentan problemas en la obtención de preparados que sean farmacéuticamente aceptables debido a que los propelentes hidrofluorocarbonados no funcionan bien con los componentes que tradicionalmente formaban una formulación con los CFCs.

Los nuevos propelentes requieren cambios en los aditivos o coadyuvantes necesarios para que la preparación proporcione un medicamento con unas características farmacéuticas adecuadas. Para que el medicamento pueda ser dispensado a través de la válvula, se requiere el empleo de surfactantes que proporcionen una adecuada lubricación de la válvula para que funcione con suavidad y regularidad.

La presente invención utiliza, en sustitución de los, surfactantes tradicionales, tales como el ácido oleico, las lecitinas y el trioleato de sorbitán, que se utilizaban en las antiguas fórmulas con CFCs, un surfactante consistente en un triglicérido de cadena media (éster formado por acilación de los 3 grupos hidroxilo del glicerol con 3 moléculas de ácidos grasos, iguales o diferentes, que contienen de 6 a 12 átomos de carbono). Este nuevo surfactante tiene la ventaja de ser soluble en los propelentes hidrofluorocarbonados, con lo que se obtienen formulaciones muy estables que

permiten el buen funcionamiento de la válvula dando lugar a una dosificación adecuada del medicamento.

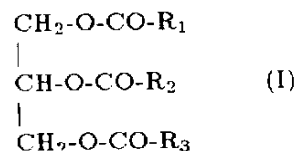
Descripción detallada de la invención

La invención proporciona una formulación farmacéutica en aerosol, en adelante formulación de la invención, que comprende un medicamento, un propelente hidrofluorocarbonado, un surfactante constituido por un triglicérido de cadena media y un cosolvente de mayor polaridad que el propelente.

Como propelente puede utilizarse cualquiera de los propelentes hidrofluorocarbonados convencionales. En una realización particular de esta invención, el propelente hidrocarbonado se selecciona del grupo formado por 1,1,1,2-tetrafluoroetano (134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (227), y sus mezclas. El propelente hidrofluorocarbonado puede estar presente en la formulación de la invención en una cantidad comprendida entre el 49 % y el 99.9 % del peso total de la formulación.

La formulación de la invención incluye un cosolvente de mayor polaridad que el propelente. En el sentido utilizado en esta descripción, el término "polaridad" hace referencia a las moléculas polares, es decir, a aquellas moléculas que poseen momento dipolar y se caracterizan por ejercer fuerzas de atracción intermoleculares muy intensas debido a la atracción eléctrica entre los dipolos. Entre los cosolventes de mayor polaridad que el propelente que pueden utilizarse en la formulación de la invención se encuentran el etanol, el isopropanol, el propilenglicol y sus mezclas. En una realización particular de esta invención, el cosolvente utilizado es el etanol. El cosolvente de mayor polaridad que el propelente se encuentra en una cantidad comprendida entre el 0,01 % y el 50 % del peso total de la formulación de la invención.

El surfactante es un triglicérido de cadena media que responde a la fórmula general (I)



en donde R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo funcional alquilo de 5 a 11 átomos de carbono.

En una realización preferida, R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo funcional alquilo de 7 a 9 átomos de carbono.

En el sentido utilizado en esta descripción, el término "grupo funcional alquilo" se refiere a un radical alquilo derivado de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada.

El triglicérido de cadena media adecuado para su empleo en la formulación de la invención puede ser una mezcla de ésteres de glicerol y ácidos grasos, iguales o diferentes, de 6 a 12 átomos de carbono, extraídos de aceites vegetales. En una realización particular y preferida, el triglicérido de cadena media es un éster mixto de los ácidos

caprílico (octanoico, $C_8:O$) y cáprico (decanoico, $C_{10}:O$), derivado del aceite de coco que es un triglicérido de cadena media totalmente saturado con una gran estabilidad a la oxidación y con una excelente solubilidad en etanol debido a que su cadena es relativamente corta.

El surfactante puede estar presente en la formulación de la invención en una cantidad comprendida entre el 0,01 % y el 10 % del peso total de la formulación.

Los medicamentos que pueden administrarse mediante la formulación de la invención son los medicamentos habitualmente administrados en aerosoles. En una realización particular, los medicamentos más usuales en la formulación de la invención, que se encuentran en su forma farmacéutica activa, por ejemplo, sales, solvatos o ésteres, comprenden un principio activo seleccionado del grupo formado por cromoglicato, nedocromil, beclometasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, isoproterenol, isoetarina, salbutamol, terbutalina, fenilefrina y sus mezclas. El medicamento puede estar presente en la formulación de la invención en una cantidad comprendida entre el 0,01 % y el 0,5 % del peso total de la formulación.

La formulación de la invención puede contener el medicamento en solución o en suspensión.

Los medicamentos formulados como solución se preparan disolviendo el principio activo en el cosolvente y el surfactante, dosificando la solución en el envase adecuado, tal como una botella de aluminio o de vidrio, al que se adapta una válvula, y dosificando a través de la válvula la cantidad precisa de propelente.

Los medicamentos formulados como suspensión se preparan suspendiendo el principio activo micronizado en el cosolvente mezclado con el propelente y el surfactante y llenando las botellas de aluminio o vidrio con la dosis requerida de la formulación total.

Adicionalmente, la formulación de la invención puede contener aromatizantes, modificadores del sabor, antioxidantes, ácidos inorgánicos fuertes o ácidos orgánicos débiles de los habitualmente utilizados en las formulaciones farmacéuticas en aerosol.

Una descripción detallada de la fabricación de aerosoles puede encontrarse en el Tratado de Farmacia Galénica, C. Faulí i Trillo, 1ª Edición, 1993, Ediciones Luzán 5, S.A. de Ediciones, Madrid, Capítulos 33 y 48.

Las formulaciones de la invención son adecuadas para la administración de medicamentos en aerosol por vía inhalatoria y proporcionan soluciones transparentes o bien suspensiones con un tiempo de resuspensión adecuado, para dar las dosis precisas y que el medicamento no se adhiera a las paredes o flocule.

La estabilidad de la formulación de la invención se controla tras almacenamiento, mediante determinación de la uniformidad de dosificación de la válvula y la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas. Se utilizan impactadores en cascada que permiten determinar que la dosis respirable de medicamento permanece inalterada a lo largo del envejecimiento de la formulación.

La administración del medicamento al paciente se efectúa mediante un pulsador adecuado para la administración oral o nasal.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar formas particulares de realizar la invención sin que deban ser considerados como limitativos del alcance de la misma.

Ejemplos

Se prepararon una serie de formulaciones en aerosol de diversos principios activos. Para ello se utilizaron las combinaciones de principio activo microcristalino, surfactante, cosolvente y propelente que se indican en los Ejemplos 1 a 4, en los que:

- Labrafac ® lipófilo es la marca comercial de un triglicérido de cadena media constituido por un éster mixto de los ácidos caprílico y cáprico derivado del aceite de coco. Este triglicérido es un líquido claro, incoloro, inodoro e insípido, muy versátil como ingrediente en formulaciones farmacéuticas que puede utilizarse con principios activos sensibles dada su baja reactividad;

- el propelente 134a es el 1,1,1,2-tetrafluoroetano; y

- el propelente 227 es el 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.

Ejemplo 1

Formulación en aerosol de salbutamol sulfato

Se preparó una formulación en aerosol de salbutamol sulfato mediante la combinación del principio activo microcristalino, surfactante, cosolvente y propelente que se indica a continuación:

Salbutamol sulfato	0,024 g
Labrafac ® lipófilo	0,01 g
Etanol absoluto	1,20 g
Propelente 134a	10,40 g
	<hr/>
	11,634 g

Ejemplo 2

Formulación en aerosol de salbutamol sulfato

Se preparó una formulación en aerosol de salbutamol sulfato mediante la combinación del principio activo microcristalino, surfactante, cosolvente y propelente que se indica a continuación:

Salbutamol sulfato	0,024 g
Labrafac ® lipófilo	0,01 g
Etanol	1,16 g
Propelente 227	12,03 g
	<hr/>
	13,224 g

Ejemplo 3

Formulación en aerosol de beclometasona dipropionato

Se preparó una formulación en aerosol de beclometasona dipropionato mediante la combinación del principio activo microcristalino, surfactante, cosolvente y propelente que se indica a continuación:

Beclometasona dipropionato	0,01 g
Labrafac ® lipófilo	0,002 g
Etanol	2,70 g
Propelente 134a	8,08 g
	<hr/> 10,792 g

Ejemplo 4

Formulación en aerosol de beclometasona dipropionato

Se preparó una formulación en aerosol de beclometasona dipropionato mediante la combina-

ción del principio activo microcristalino, surfactante, cosolvente, propelente y aditivos que se indica a continuación:

Beclometasona dipropionato	0,01 g
Labrafac ® lipófilo	0,002 g
Ácido cítrico	0,005 g
Esencia de menta	0,005 g
Etanol	2,98 g
Propelente 227	7,60 g
	<hr/> 10,602 g

15

20

25

30

35

40

45

50

55

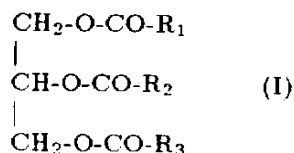
60

65

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un medicamento un propelente hidrofluorocarbonado, un surfactante constituido por un triglicérido de cadena media y un cosolvente de mayor polaridad que el propelente.

2. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el triglicérido de cadena media tiene la fórmula general (I)



en donde R₁, R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes representan un grupo funcional alquilo de 5 a 11 átomos de carbono.

3. Formulación farmacéutica según la reivindicación 2, en la que dicho triglicérido de cadena media es un éster mixto de los ácidos caprílico y cáprico.

4. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que dicho triglicérido de cadena media se encuentra en una cantidad comprendida entre el 0,01 % y el 10 % del peso total de la formulación.

5. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho propelente hidrofluo-

rocarbonado se selecciona del grupo formado por 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, y sus mezclas.

6. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 5, en la que dicho propelente hidrofluorocarbonado se encuentra en una cantidad comprendida entre el 49 % y el 99,9 % del peso total de la formulación.

7. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho cosolvente de mayor polaridad que el propelente se selecciona del grupo formado por etanol, isopropanol, propilenglicol y sus mezclas.

8. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 7, en la que dicho cosolvente de mayor polaridad que el propelente se encuentra en una cantidad comprendida entre el 0,01 % y el 50 % del peso total de la formulación.

9. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho medicamento comprende un principio activo seleccionado del grupo formado por cromoglicato, nedocromil, beclometasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, isoproterenol, isoetarina, salbutamol, terbutalina, fenilefrina y sus mezclas, en cualquiera de sus formas farmacéuticamente activas.

10. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 9, en la que dicho medicamento se encuentra en una cantidad comprendida entre el 0,01 % y el 0,5 % del peso total de la formulación.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 141 049

⑫ N.º solicitud: 009800519

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 11.03.1998

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.º: A61K 9/12. 9/72

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 9619198 A (ASTRA AKTIEBOLAG) 27.06.1996, todo el documento.	1-10
A	ES 2045470 T (RIKER LAB) 16.01.1994, todo el documento.	1-10
A	ES 2075956 A (FISONS PLC) 16.10.1995, todo el documento.	1-10

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

04.01.2000

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/1